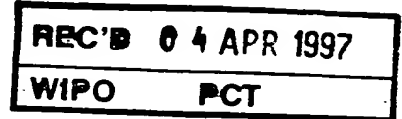


Best Available Copy

9/20 16725



**Bescheinigung**

**PRIORITY DOCUMENT**

Die HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT in Frankfurt am Main/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Kombinationspräparat, enthaltend 5-Methyl-  
isoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-  
anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-  
3-hydroxycrotonsäureamid"

am 20. März 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die  
Symbole A 61 K, C 07 D und C 07 C der Internationalen Patent-  
klassifikation erhalten.

München, den 2. Oktober 1996  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

Aktenzeichen 196 10 955.8

Nietiedt

Best Available Copy

Beschreibung

5

Kombinationspräparat, enthaltend 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluor-methyl)-anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid

Aus der Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer O 013 376, ist bekannt, daß 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid (Verbindung 1) antirheumatisch, antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch wirksam ist und gegen multiple Sklerose eingesetzt werden kann. Arzneimittel, enthaltend den Wirkstoff 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid werden in Dosen von 25 mg bis 150 mg oral appliziert.

15

In der Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer O 217 206, wird beschrieben, daß N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid (Verbindung 2) immunmodulierende Eigenschaften hat und sich zur Behandlung von chronischer Graft-versus-Host-Krankheit und Autoimmun-erkrankungen, insbesondere systemischem Lupus erythematoses, eignet. Arzneimittel, enthaltend N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, werden in Dosen von 50 mg bis 200 mg oral appliziert.

20

Es wurde gefunden, daß ein Kombinationspräparat, enthaltend die Verbindungen 1 und 2, überraschend günstige immunsuppressive Effekte aufweist. Der Zusatz geringer Mengen von Verbindung 2 zur Hauptwirkkomponente Verbindung 1, führt zu einer deutlichen Wirkungssteigerung des Kombinationspräparats. Aufgrund des Ausmaßes dieses Effekts läßt sich die

25

Anwendung dieser Kombination auf Bereiche ausdehnen, die einer immunsuppressiven Therapie durch die Einzelkomponenten bislang verschlossen war. Ferner führt die Dosisreduzierung ohne verringerte Wirksamkeit zur erhöhten Sicherheit bei der Anwendung. Gleichzeitig ist davon auszugehen, daß

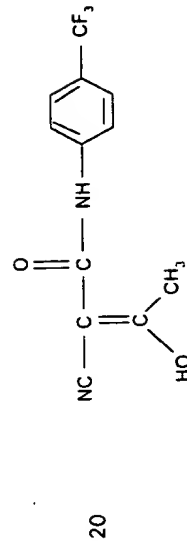
30

die Therapiekosten über eine Dosiererniedrigung bei gleichbleibender Wirksamkeit in nennenswertem Umfang gesenkt werden können.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

- 5 die Komponente 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, die Komponente 2) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und/oder eine stereoisomere Form von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und
- 10 3) einen pharmazeutischen Träger,
- die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,3 % bis 50 % der Komponente 1) beträgt.

- 15 Die Verbindungen 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (EP 0 529 500). In der Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid mit folgender Strukturformel



als solches eingesetzt und/oder ein physiologisch verträgliches Salz von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid und/oder eine stereoisomere Form von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid.

Geeignete physiologisch verträgliche Salze von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, einschließlich solcher von physiologisch verträglichen organischen Ammoniumbasen.

Die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host- und Host-versus-Graft-Reaktionen
- 10 Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose
- Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis
- Typ II-Diabetes
- 15 Leberfibrose, zystischer Fibrose, Kolitis
- Kreislauferkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

- 20 Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch Kombinationspackungen oder Kompositionen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinandergestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und demselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können.

25 Erfindungsgemäß können die Komponenten 1 und 2 auch in nebeneinanderliegenden, getrennten Arzneiformen vorliegen, insbesondere dann, wenn die Arzneiformen von den räumlichen Abmessungen her eine Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig bei älteren Patienten eine Abneigung gegen große Tabletten oder Kapseln vorherrscht.

30 Zwingend ist, daß die getrennt, nebeneinander vorliegenden Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Einnahme hergerichtet sind. Dabei können auch unterschiedliche Formen, z.B. Tablette und Kapsel, nebeneinander vorliegen.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Kombination der Verbindungen 1 und 2 zur Herstellung eines Arzneimittels mit überadditiver Steigerung der immunsuppressiven Wirkung.

5 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Verbindungen 1 und 2 und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

10 Die erfindungsgemäße Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln), Tabletten (einschließlich Dragees und Pillen) oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z.B. als Pulver, Gel, Emulsion, Dispersion oder Lösung vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale (perorale) Formulierungen mit den beiden Verbindungen 1 und 2 herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben oder Cremes, parenterale (intraperitoneale, subkutane, intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre) Injektion oder Infusion von Lösungen oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäße Zubereitung enthalten, möglich.

25 Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragacanth, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Talkum, Zinkoxid, Milchzucker, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe.

30

Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach üblichen Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z.B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie

5 Ethylcellulose, Siliziumdioxid, verschiedene Zucker wie Milchzucker, Magnesiumcarbonat und/oder Kalziumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Zelluloseester, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher, Pigmente und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden.

10

Bevorzugt haben die Zubereitungen die Form von Mantel-/Kern-Tabletten oder Mehrschichttabletten, wobei sich die Verbindung 2 im Mantel oder im Kern oder in einer Schicht befindet, während sich die Verbindung 1 im Kern oder im Mantel oder in einer anderen Schicht befindet. Die Verbindungen 1 und 2 können auch in retardierter Form vorliegen oder an Retardierungsmaterial adsorbiert oder im Retardierungsmaterial (z.B. solches auf Cellulose- oder Polystyrolharzbasis, z.B. Hydroxyethylcellulose) eingeschlossen sein. Eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe kann auch erreicht werden, indem die betreffende Schicht oder das Kompartiment mit üblichen magensaftunlöslichen Überzügen versehen wird.

20

25 Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d.h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder der Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die

30

5 verwendeten Mengen an Einzelwirkstoff orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Einzelwirkstoffs und sollen im allgemeinen im Kombinationspräparat von 10 % bis 100 % der empfohlenen Tagesdosis liegen, bevorzugt von 20 % bis 80 %, insbesondere bei 50 %. Die geeignete Therapie mit den erfindungsgemäßen Kombinationen besteht somit z.B. in der Verabreichung von einer, zwei oder 3 Einzeldosierungen der Zubereitung bestehend aus

- 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid in einer Menge von 2 mg bis 250 mg, bevorzugt 5 mg bis 150 mg, insbesondere 10 mg bis 50 mg, insbesondere bevorzugt 10 mg bis 20 mg und
- 2) N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in einer Menge von 0,3 % bis 50 %, bevorzugt von 0,5 % bis 20 %, insbesondere von 0,8 % bis 15 %, insbesondere bevorzugt von 1 % bis 10 %, ganz besonders bevorzugt von 1 % bis 5 %; jeweils bezogen auf den Gehalt von 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, und
- 3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

20 Die Prozentangaben (%) der Verbindungen 1 und 2 beziehen sich jeweils auf Gewichtsprozente.

Die Menge der Wirkkomponenten hängt naturgemäß von der Zahl der Einzeldosierungen und auch von der zu behandelnden Krankheit ab. Die Einzeldosierung kann auch aus mehreren, gleichzeitig verabreichten Dosiereinheiten bestehen.

## Beispiel 1

### Pharmakologische Prüfungen

5 Adjuvans induzierte Arthritis, Modifikation nach Perper (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

Als Versuchstiere dienen männliche Ratten eines Lewis-Stammes (Møllegaard, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 160 bis 210 g. Die Tiere erhalten am

- 10 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans enthaltend eine Mycobacterium butyricum Suspension in schweren Paraffin Öl (Ditco; 6 mg/kg in Paraffin Öl; Merck). Die Verbindungen 1 und 2 werden in Carboxymethylcellulose (1 % in Wasser) suspendiert und oral verabreicht. Die Verbindungen werden einmal täglich vom 1. bis zum 12. Versuchstag appliziert; dann erfolgt die Bestimmung des Pfotenvolumens und Arthritis-Index am 18. Tag.

Die Schwere der Erkrankung wird durch Messung des Pfotenvolumens beider Hinterpfoten bestimmt. Die Messung erfolgt durch die Wasserverdrängungsmethode mit einem Plethysmometer 2060 (Rhema-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Ferner erfolgt die Bestimmung des Arthritis Index am 18. Tag nach Injektion.

### Bestimmung des Arthritis Index:

- |    |                 |  |
|----|-----------------|--|
| 25 | 1. Ohren        | 0,5 Punkte für jedes Ohr an dem eine Rötung auftritt und Knoten gebildet werden      |
|    | 2. Nase         | 1 Punkt für Bindegewebschwellung   |
|    | 3. Schwanz      | 1 Punkt für das Auftauchen von Knoten  |
| 30 | 4. Vorderpfoten | 0,5 Punkte für jede Pfote an der wenigstens eine Entzündung an einem Gelenk auftritt |

5. Hinterpfoten    1 Punkt für leichte Entzündung (Schwellung)  
                          2 Punkte für eine mittelstarke Entzündung  
                          3 Punkte für eine massive Entzündungsreaktion

5    Tiere einer Kontrollgruppe erhalten nur das Lösungsmittel (1 % Carboxymethylcellulose in Wasser). Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe werden jeweils 6 Tiere verwendet. Als Wirkungskriterium dient die Herabsetzung der Plotenvolumenzunahme und die Abnahme des Arthritis Index gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

10    Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse. Die Gesamtmenge der Verbindungen 1 und 2 ist bei den verschiedenen Experimenten jeweils konstant.

Tabelle 1

Verbindung 1 (mg/kg Ratte)	Verbindung 2 (mg/kg Ratte)	Abnahme des Plotenvolumens (%)	Abnahme des Arthritis Index (%)
-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------

10	0	74	58
10	9,9	0,1	93
	9,7	0,3	94
	9,0	1,0	95

15

5	0	10 % Zunahme	12 % Zunahme
4,85	0,15	10	5
4,5	0,5	46	35

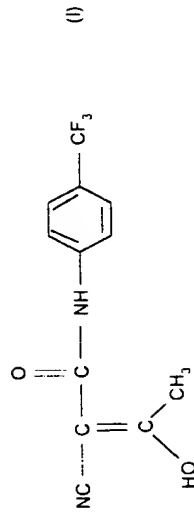
20

Durch zunehmende Mengen der Verbindung 2 wird sowohl bei 5 mg/kg Lebendgewicht der Ratte als auch bei 10 mg/kg die Wirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung deutlich gesteigert. Daher führen geringe zusätzliche Mengen von Verbindung 2 zu einer deutlichen Wirkungssteigerung der erfindungsgemäßen Zubereitung.

25

## Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend die Komponente 1) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid, die Komponente 2) die Verbindung der Formel I



- und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, und  
3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,3 % bis 50 % der Komponente 1) beträgt.

- Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,5 % bis 20 % der Komponente 1) beträgt.

- Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 0,8 bis 15 % der Komponente 1) beträgt.

- Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 1 % bis 10 % der Komponente 1 beträgt.

5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Komponente 2) von 1 % bis 5 % der Komponente 1 beträgt.

- 5 6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Komponenten 1 und 2 in einer Darreichungsform zur rektalen, oralen oder parenteralen Applikation enthält.

7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten 1 und 2 in gleichartigen, getrennten Darreichungsformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.

8. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten 1 und 2 in getrennten, unterschiedlichen Darreichungsformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.

9. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen.

10. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen oder Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses oder multipler Sklerose oder Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis, Typ II-Diabetes, zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs,

Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

11. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-(trifluormethyl)-anilid, die Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**